

Agranulositoz ile Seyreden İnfeksiyöz Mononükleoz

INFECTIOUS MONONUCLEOSIS WITH AGRANULOCYTOSIS

Prof.Dr.Ülker DOĞRU, Uz.Dr.Aydan KANSU

A.Ü.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, ANKARA

ÖZET

Agranulositoz infeksiyöz mononükleozun nadir bir komplikasyonudur. Bu makalede agranulositoz ön tanısı ile yatırılan ve serolojik incelemelerle infeksiyöz mononükleoz tanısı alan bir hasta sunulmuş ve hastalığın seyrinde görülebilen agranulositozun patogenezi ile ilgili görüşler gözden geçirilmiştir.

Ayrıca infeksiyöz mononükleozla birlikte görülen nötroopenilerin çocuğun benign gidiş göstermesi nedeni ile agranulositozlu hastalarda Epstein-Barr Virus infeksiyonunun belirlenmesinin prognostik önemi belirtilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Agranulositoz, İnfeksiyöz mononükleoz

T Klin Pediatri 1992,1:122-124

SUMMARY

Agranulocytosis is a rare complication of infectious mononucleosis. In this report, a patient presented with agranulocytosis and diagnosed as infectious mononucleosis based on serologic investigations is described and the pathogenesis of agranulocytosis which can occur during this disease is discussed.

The prognostic value of the identification of Epstein-Barr Virus infection in patients with agranulocytosis is emphasized as neutropenia associated with infections mononucleosis generally demonstrates a benign course.

Key Words: Agranulocytosis, infectious mononucleosis

Anatolian J Pediatr 1992,1:122-124

İnfeksiyöz mononükleoz Epstein-Barr Virusü ile oluşan çocuk ve genç erişkinlerde daha sık görülen klinik olarak ateş, eksudatif ya da membranöz farenjit, generalize lenfadenopati ve splenomegali ile seyreden akut infeksiyon hastalığıdır. Çoğu atipik olan lenfosit sayısında artış, serumda heterofil antikor fitresinin yükselmesi ve Epstein-Barr Virusuna karşı oluşan antikorların saptanması hastalığın laboratuvar bulgularını oluşturur.

İnfeksiyöz mononükleozun gidişi sırasında hemolitik anemi, lökopeni, trombositopeni gibi bazı hematolojik komplikasyonlar görülebilir. Çoğu atipik olan lenfosit sayısında artış hastalığın tipik bulgusu olmakla birlikte bazı vakaların gidişinde değişik şiddette nötroopeni dikkati çekebilir. Ancak ağır granülositopeni ve agranulositoz nadir olarak bildirilmektedir (1-4,7-9,11,12).

Geliş Tarihi: 22.1.1992

Kabul Tarihi: 4.12.1992

Yazışma Adresi: Prof.Dr.Ülker DOĞRU

A.Ü.Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, ANKARA

Bu makalede, agranulositoz tablosu gösteren ve kemik iliğinde granülosit prekürsörlerinin bulunmadığı bir infeksiyöz mononükleozlu hasta sunulmaktadır.

OLGU

Onbeş yaşındaki kız çocuğu olan hasta: yüksek ateş, şiddetli boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, bulantı ve kusma şikayetleri ile kliniğe yatırıldı.

Hikayesinden, şikayetlerinin üç gün önce başladığı ve müracaat ettiği poliklinikten oral penisilin tedavisi verildiği, kullanılmasına rağmen şikayetlerinin düzelmediği öğrenildi. Öz ve soy geçmişinde bir bulgu yoktu.

Fizik muayenesinde gelişmesi normaldi. Halsiz ve bitkindi. Ateş 39°C idi. Dili paslı, dudakları çatlamış, tonsillerin hiperemik ve hipertrofik olması ve üzerlerinde nekrotik ülserlerin bulunması ile belirgin farenjit hali vardı. Boyunda submandibular bölgede bilateral 1x1 cm büyüklükte lenfadenopatiler de mevcuttu. Dalak ve karaciğer palpe edilemiyordu. Diğer sistem muayenelerinde patolojik bulgu yoktu.

Yapılan incelemelerde kan sayımında Hb 12.5gr, lökosit sayısı 6 000/mm³, periferik yaymada %98 lenfosit, %2 monosit, trombositler küme, eritrosit morfolojisi

normaldi. **Boğaz** kültüründe normal flora bakterileri üretilirdi.

Kan ve **idrar** kültüründe **üreme** olmadı. Akciğer grafisi normaldi. **Karaciğer fonksiyon** testleri normal sınırlar içinde idi. **Kemik** iliği normosellülerdi. **Megakaryositler** ve eritroid seri elemanları normaldi. Granülositler seriyeye ait **ana hücreler** yoktu. Atipik **hücre saptanmadı**. Plazma **hücrelerinde artış dikkati** çekiyordu. **Hasta** agranülositoz tanısıyla izlemeye alındı. Mezlosillin ve netilmisin kombinasyonu ile **profilaktik antibiyotik tedavisi** başlandı.

İzleme **sırasında hastanın ateşinde düşme** saptanmadı. Boyun lenf bezlerindeki büyüklükte giderek artış gözlemlendi. **Tekrarlanan lökosit sayımlarında 1000-1400/mm³** gibi düşük değerler devam etti. Periferik yaymada atipik **hücre** yoktu. Farenjit ve boyun lenf bezlerindeki büyüme nedeniyle infeksiyöz mononükleoz bakımından **yapılan serolojik incelemede** Epstein-Barr Virüsünün viral **kapsid antijenine karşı** oluşan **anti V.G.A. IgM** pozitif bulundu.

Kliniğe yatışının 16. gününde lökosit **sayısı** 6900/mm³'e yükseldi ve yüksek olarak devam eden ateşi aynı zamanda **düştü**. Periferik yaymada promyelosit ve miyelositlerle birlikte bol stab ve segmentler dikkati çekti. Kemik iliği **tekrarlandı** ve normal olarak bulundu. Lökosit sayısındaki artışı **izleyen 4. günde** boyunda submandibuler lenf bezinde büyüme belirginleşti, 7x3.5 **cm** boyutlarına **erişti**. Yapılan lenf bezi ponksiyonunda bol **pQ geldi**.

Hastanın **kinizi** giderek **hızla iyileşti**. Kontrollerinde kan tablosu normal olarak bulundu ve EBV **IgG** antikörlerinin **2 ay** sonraki kontrolünde pozitifleştiği **saptandı**.

TARTIŞMA

İnfeksiyöz mononükleozun **klasik** hematolojik bulgusu lenfositozdur ve total **lökosit sayısının %60-70'ini** monosit ve lenfositler oluşturur. Vakaların %60-90'ında rölaf veya absolut nötropeni dikkati çeker. Ancak nötropeni genellikle hafiftir ve total granülosit **sayısı 2000-30000/mm³** olabilir ve belirti vermeden kendiliğinden düzeler (5,8). Hastalığın seyirinde agranülositoz veya ağır nötropeni komplikasyon olarak nadiren gelişebilir ve ağır infeksiyöz komplikasyonlara **yol** açabilir (1-3,7,9,11,12). Aplastik anemi, hemolitik anemi, agammaglobulinemi ve trombositopeni hastalığın diğer hematolojik komplikasyonlarıdır (6-8).

İnfeksiyöz mononükleozda nötropeni **gelişmesinden** sorumlu mekanizma ya da mekanizmalar tam anlaşılammıştır (1). Spekülasyonlar kemik iliğinde yapım azlığı ya da matürasyon duraklamasından, antikörle oluşan sekestrasyon ya **da** destrüksiyona **kadar** değişmektedir (11).

Şiddetli nötropenik hastalar, hastalığın klasik **belirtilerinden** çoğunu göstermeyebilir (11). Takdim edilen **vak'**ımızda da yaygın lenfadenopati, hepatosplenomegali

ve periferik kan yaymasında atipik lenfosit sayısında artış saptanamamıştır. Tanı serolojik olarak konulabilmiştir. infeksiyöz mononükleozda atipik lenfositozun geniş bir sınırı vardır, bazı vak'alarda atipik lenfosit sadece bir kaç adet olabilir veya hiç görülmeyebilirken, bazı vak'alarda atipik lenfosit oranı %90'ı bulabilir (8).

İnfeksiyöz mononükleozla birlikte görülen agranülositozdan hastalığın etyolojik faktörü olan virüsün sorumlu olabileceği düşünülebilir (2,4). Bazı vak'alarda kemik iliğinde granülositik serinin matürasyonunun duraklaması saptanmıştır. Eritroid ve megakaryositik serinin normal olması, granülositoksik bir faktörün varlığını akla getirmiştir. Kemik iliğinde olan toksik etkinin vral hepatitlerde gözlenen ve virüsün miyelotoksik etkisi olabileceği bildirilen aplastik anemiye benzediğini ileri süren çalışmalar vardır (4).

Bazı infeksiyöz mononükleozlu hastalarda hastalığın başlangıcında antibiyotiklerin ve diğer ilaçların alınması nedeniyle, agranülositoza bunların yol açabileceği düşünülmüştür (2,4).

Diğer hastalıklarda lökopeni ve granülositopeniden sorumlu olabilecek patofizyolojik mekanizmaların örneğin hipersplenizmin infeksiyöz mononükleozda da sorumlu olabileceği düşünülebilir. Ancak selektif nötropeni ile birlikte hipersplenizm görülmesi olası değildir. Hipersplenizm ayrıca kemik iliğindeki granülositler seri elemanlarındaki matürasyon duraklamasını da açıklamaktadır (4).

İmmün mekanizmaların infeksiyöz mononükleozdaki granülositopeniden sorumlu olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. İmmunosupressif ajanların kullanılmasına hızla cevap alınması, immün sürecin etyolojide rol oynayabileceğinin indirekt kanıtı olarak kabul edilmektedir (4). Şiddetli nötropeni komplkasyonu gösteren infeksiyöz mononükleozlu bir hastanın serumunda opsonik antinötrofii aktivite saptanmıştır. Opsonik aktivite IgG antikörüdür (12).

Bir çalışmada Epstein Barr virüsünün oluşturduğu infeksiyöz mononükleozlu 14 hastanın 12'sinin serumunda antinötrofii antikörlerinin saptandığı bildirilmektedir (11). Antinötrofii antikörlerinin Epstein Barr virüsünün sebep olduğu poliklonal aktivasyon sonucu oluştuğu düşünülmüştür. Epstein-Barr Virüsü B hücre aktivatördür ve B lenfositlerini stimule ederek IgA, IgM ve IgG antikörlerinin yapımını uyarmaktadır. İnfeksiyon sırasında oluşan immünglobulinlerin bir kısmı virüsün antijenik determinantı için spesifik ise de oluşan İmmünglobulinlerin çoğu virüsle ilgili olmayan antijenlere karşıdır. Bu antikörler tanı bakımından yararlı olan ve koyun eritrosine karşı olan antikörlerdir. Ayrıca çeşitli antijenlere tiroglobulin, DNA, ampisilin, insan lenfositleri, eritrositler, nötrofiller ve trombositlere karşı antikörlerinin varlığı bildirilmiştir. Ağır granülositopenili hastalarda antinötrofii antikörlerinin saptanması sorumlu mekanizmanın B hücre aktivasyonu olduğnu akla getirmiş ve hastalık sırasında intrasitoplazmik antikör içeren Epstein-Barr virüs

transforme B lenfositlerinin dolaşımında saptanması B lenfositlerinin infeksiyonunun bu bakımdan önemli olduğunu düşündürmüştür (11). B hücrelerinin Ebstein-Barr virusu için spesifik reseptörleri vardır. Virüsün B hücreleri üzerine olan etkisi lenf nodülü nekrozuna, B hücre disfonksiyonuna ve agammaglobulinemiye de neden olabilir (10).

Akut infeksiyöz mononükleoz sırasında periferik kanda supressör fonksiyonu olan T lenfositleri bulunmakta ve bu infeksiyonu gösteren immüsupresyonlu hastalarda supressör/sitotoksik fonksiyonu olan lenfositlerin yüzdesinde artış saptanmaktadır. Bu bulgu antinötrofil antikorların görünmesinin ortaya çıkmasındaki yetmezliğe bağlı olmadığını düşündürmektedir (11).

Sitomegalovirusa bağlı heterofil antikor negatif infeksiyöz mononükleozda antinötrofil antikorlar saptanmamıştır (11).

Ebstein-Barr virusuna bağlı infeksiyöz mononükleozda saptanan nözropenin şiddetinin antijenin tanındığı nötrofil matürasyon evresi ile korelasyon gösterileceği bildirilmektedir (11).

İnfeksiyöz mononükleozu izleyen granülositopeninin iki kardeşte görüldüğünü ve bu komplikasyonun oluşmasında yapısal bir dispozisyonun sorumlu olabileceğini düşündüren yayınlar da bulunmaktadır. Ayrıca bu komplikasyonu gösteren ve kardeşi lösemiden ölen bir hasta da tanımlanmıştır. T lenfositlerindeki intrensek bir disfonksiyonun bu durumdan sorumlu olabileceği düşünülmüştür (2).

İnfeksiyöz mononükleozla birlikte gelişen nötropeninin süresi genellikle kısadır, bir hafta veya 1 ay kadar devam etmektedir (7,8,12). Olay steroid kullanmadan kendi kendine düzelebilmektedir. Tedavi yaklaşımı konservatif olmalıdır. Supportif önlemlerin gelişmediği dönemlerde ölüm bildirilmiştir (2,4,5,7,8,11,12).

Agranülositoz, infeksiyöz mononükleozda nadir bir komplikasyondur. Bununla birlikte agranülositozlu çocuklarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Ayrıca infeksiyöz mononükleozla birlikte olan nözropenilerin çoğu rölatif

benign gidiş gösterdiğinden, agranülositozlu hastalarda Ebstein-Barr virus infeksiyonunun belirlenmesi prognostik bakımdan da bilgi vermektedir.

KAYNAKLAR

1. Cantow EF, Kostinas JE. Studies on infectious mononucleosis. Am J Clin Pathol 1966; 46:43 7.
2. Eriksson KF, Hoknberg L, Bergstrand CG. Infectious mononucleosis and agranulocytosis. Scand J Infect Dis 1979; 11:307 9.
3. Fisher BO. Neutropenia in infectious mononucleosis (letter). N Engl J Med 1973; 288:633.
4. Habib MA, Babka JC, Bumingham RA. Profound granulocytopenia associated with infectious mononucleosis. Am J Med Sc 1973; 265 339 46
5. Hoeprich PD, Jordan MC. infectious diseases 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1989; 1268-74.
6. Krugman S, Katz St, Gershon AA, Wilfert CM. Infectious disease of children. St Louis: CV Mosby Comp 1985; 58-70. 7. Kosiner B, Hadler N, Parrilo J, et al. Agranulocytosis following infectious mononucleosis. JAMA 1973; 225:1235-36.
8. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Principles and practice of infectious diseases. 3rd ed. New York: 1990; 1172-81.
9. Perman HG, Extreme neutropenia in glandular fever. J Clin Pathol 1968; 21 48 9.
10. Provisor AJ, Laccuone JJ, Chileofe RR, et al. Acquired agammaglobulinemia after aife threatening illness with clinical and laboratory features of infectious mononucleosis in three related male children. New Eng J Med 1975; 293:62-4.
11. Schooloy RT, Densen P, Harmon D, et al. Antineutrophil antibodies in infectious mononucleosis, am J Med 1984; 76:85-9,
12. Stevans MD, Everett DE, Boxer LA, et al. Infectious mononucleosis with severe neutropenia and opsonic antineutrophil activity. Sout Med J 1979; 72:519-21